

El Modelo de la Glucólisis controlado por el Método de Pyragas

Carlos Alliera

Universidad de Buenos Aires
ARGENTINA



15 de septiembre de 2016

La Vía de la Glucólisis

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

- 1 Se trata de una antigua vía metabólica que consiste en la secuencia de reacciones que convierte una molécula de glucosa en dos de piruvato con la producción neta concomitante de dos moléculas de ATP (Adenosine Tri-Phosphate).
- 2 Es un proceso anaeróbico, no requiere de oxígeno, puesto que data de una etapa en que la atmósfera no había acumulado mucho O_2 y evolucionó con esta característica.
- 3 En diversos tejidos y células de mamíferos (eritrocitos, médula renal, cerebro y esperma) la glucosa es la única fuente de energía metabólica. Así también ocurre con algunos tejidos vegetales (tubérculos de papa).
- 4 Las oscilaciones glucolíticas se observan en casos como los de las células β del páncreas, en la levadura o en los músculos.
- 5 El modelo simplificado de 2 reacciones enzimáticas que veremos en este trabajo representa un prototipo de ruta metabólica autorregulada.

La Vía de la Glucólisis

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

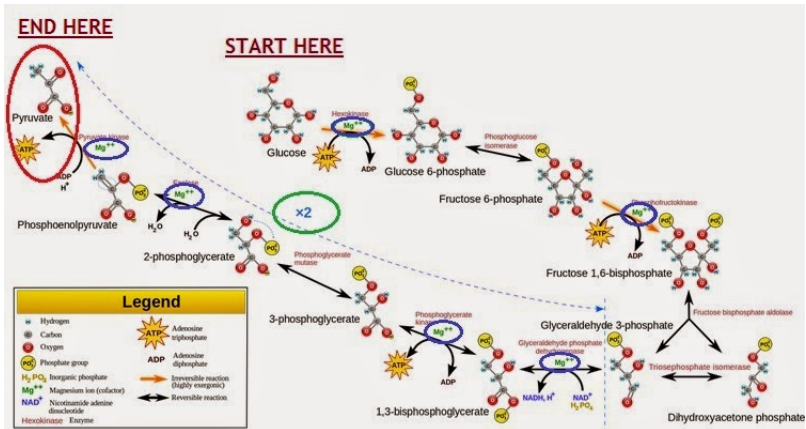
Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias
Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...



El Modelo Glucolítico

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

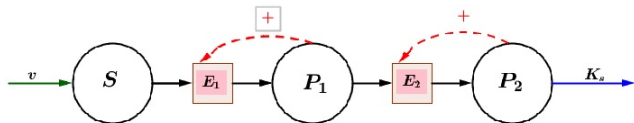
Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Modelo acoplado de Decroly-Goldbeter (M1)



El Modelo Glucolítico

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

El modelo de Decroly-Goldbeter

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Y punto...

La cinética del modelo se observa de esta forma:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = G(t) - E_1 f_1(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = q_1 E_1 f_1(x, y) - E_2 f_2(y, z), \\ \frac{dz}{dt} = q_2 E_2 f_2(y, z) - K_s z \end{cases} \quad (1)$$

Un Modelo Caótico

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Se han observado comportamientos caóticos para ciertos parámetros del modelo glucolítico, por ejemplo si se consideran:

$$G(t) \equiv 0,45\text{sec}^{-1}, \quad E_1 = E_2 = 10\text{sec}^{-1}, \quad d = 0 \quad (2)$$

$$q_1 = 50, \quad q_2 = 0,02, \quad L_1 = 5 \times 10^8, \quad L_2 = 100$$

Según el trabajo de Decroly se puede obtener un atractor extraño del sistema (1) con estos coeficientes y tomando $K_s = 2$:

Un Modelo Caótico

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias
Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

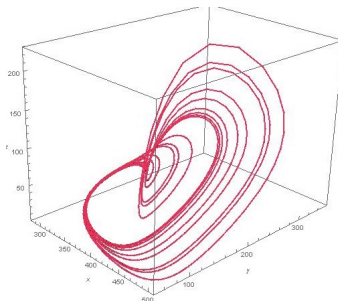
Y punto...

Se han observado comportamientos caóticos para ciertos parámetros del modelo glucolítico, por ejemplo si se consideran:

$$G(t) \equiv 0,45\text{sec}^{-1}, \quad E_1 = E_2 = 10\text{sec}^{-1}, \quad d = 0 \quad (2)$$

$$q_1 = 50, \quad q_2 = 0,02, \quad L_1 = 5 \times 10^8, \quad L_2 = 100$$

Según el trabajo de Decroly se puede obtener un atractor extraño del sistema (1) con estos coeficientes y tomando $K_s = 2$:



Los puntos de equilibrio

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Con estos parámetros, el sistema tiene los siguientes puntos de equilibrio:

$$P_0 = (x_0, y_0, z_0) = (31,2138; 152,188; 0,225) \quad (3)$$

$$P_1 = (x_1, y_1, z_1) = (-32,1667; 152,188; 0,225)$$

Nos centraremos en el caso de P_0 por sus coordenadas positivas.

El Control de Pyragas

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias

Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

En el sistema (1), sea el campo vectorial $N : \mathbb{R}^3 \longrightarrow \mathbb{R}^3$ el término de la derecha. Según la definición de K. Pyragas:

$$\mathbf{X}'(t) = N\mathbf{X}(t)$$

El Control de Pyragas

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

En el sistema (1), sea el campo vectorial $N : \mathbb{R}^3 \longrightarrow \mathbb{R}^3$ el término de la derecha. Según la definición de K. Pyragas:

$$\mathbf{X}'(t) = N\mathbf{X}(t) + K \cdot (\mathbf{X}(t) - \mathbf{X}(t - \tau)) \quad (4)$$

El Control de Pyragas

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

En el sistema (1), sea el campo vectorial $N : \mathbb{R}^3 \longrightarrow \mathbb{R}^3$ el término de la derecha. Según la definición de K. Pyragas:

$$\mathbf{X}'(t) = N\mathbf{X}(t) + K \cdot (\mathbf{X}(t) - \mathbf{X}(t - \tau)) \quad (4)$$

Donde $\tau > 0$ es un retardo y la matriz de control $K \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es elegida de tal forma que los autovalores de la matriz jacobiana del sistema $(J_N + K)$ evaluada en el equilibrio P_0 tengan parte real negativa.

Análisis de autovalores

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Consideremos la jacobiana del sistema:

$$J_N(P_0) = \begin{pmatrix} -0,027 & -0,006 & 0 \\ 1,35 & 0,13 & -36,192 \\ 0 & 0,003 & -1,28 \end{pmatrix}$$

Diremos que una matriz $K \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ es *Admisible* si todos los autovalores de $J_N + K$ tienen parte real no positiva.

Consideremos nuevas variables:

$$\tilde{x} = x - x_0, \quad \tilde{y} = y - y_0, \quad \tilde{z} = z - z_0$$

para *trasladar* nuestro cero al equilibrio.

Linealización del Sistema

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

De esta manera, el sistema linealizado controlado resulta:

$$\tilde{X}'(t) = J_N(P_0) \cdot \tilde{X}(t) + K \cdot (\tilde{X}(t) - \tilde{X}(t - \tau))$$

Por ejemplo, una matriz admisible que podemos tomar de referencia es:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

puesto que los autovalores de $J_N + K$ resultan ser:

$$\Lambda = \{-0,571805 + 5,72724i, -0,571805 - 5,72724i, -0,0273747\}$$

La búsqueda de un retardo crítico

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Observemos el sistema linealizado de (1) donde observamos la aparición de los términos con retardo:

$$\begin{pmatrix} -0,0270884 & -0,0056023 & 0 \\ 1,35442 & 0,132271 & -33,1916 - 3e^{-s\tau} \\ 0 & 1,00296 - e^{-s\tau} & -1,27617 \end{pmatrix} \quad (5)$$

La búsqueda de un retardo crítico

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Observemos el sistema linealizado de (1) donde observamos la aparición de los términos con retardo:

$$\begin{pmatrix} -0,0270884 & -0,0056023 & 0 \\ 1,35442 & 0,132271 & -33,1916 - 3e^{-s\tau} \\ 0 & 1,00296 - e^{-s\tau} & -1,27617 \end{pmatrix} \quad (5)$$

La ecuación característica de esta matriz es:

$$P(s) = -s^3 - 1,2s^2 + 30,2se^{-s\tau} + 3se^{-2s\tau} + 0,8e^{-s\tau} + 0,08e^{-2s\tau} - 33,2s - 0,9$$

Propiedad

Un valor de retardo crítico τ_c es aquel que verifica

$$P(\omega_0 i) = 0$$

para algún $\omega_0 \in \mathbb{R}$

Los valores de bifurcación

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias

Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Si separamos parte real e imaginaria de la ecuación anterior, obtenemos 2 familias de respuestas:

$$\omega_{01} = \pm 0,0608661 \wedge \tau_{c1} = -32,859 (\pm 0,000833937 + k\pi), \quad k \in \mathbb{Z}$$

$$\omega_{02} = \pm 7,68649 \wedge \tau_{c2} = \pm 0,260197 (\pm 1,38791 + k\pi), \quad k \in \mathbb{Z}$$

En cada caso, el mínimo τ positivo resultó:

$$\tau_{c1} = 0,0274023, \quad \tau_{c2} = 0,456302$$

Las bifurcaciones para cada solución

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

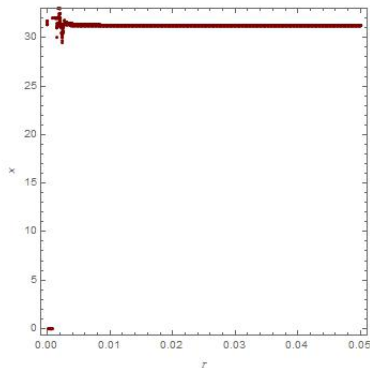


Gráfico de bifurcaciones para la solución $x(t)$ donde $0 \leq \tau \leq 0,05$.

Las bifurcaciones para cada solución

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

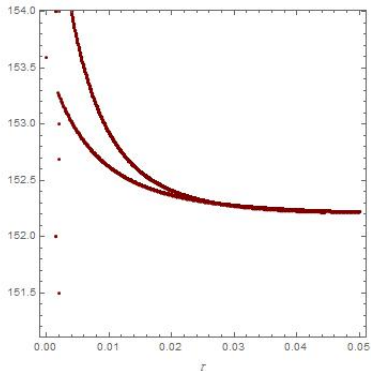


Gráfico de bifurcaciones para la solución $y(t)$ donde $0 \leq \tau \leq 0,05$.

Las bifurcaciones para cada solución

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

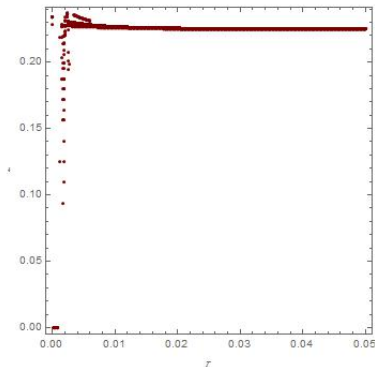


Gráfico de bifurcaciones para la solución $z(t)$ donde $0 \leq \tau \leq 0,05$.
Veamos las trayectorias obtenidas para los distintos valores de τ_c :

Las trayectorias *controladas*

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

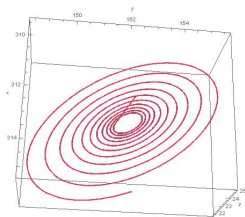
Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

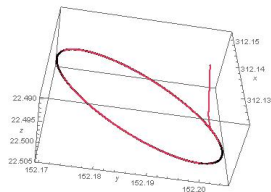
Grado de Brouwer

Bibliografía

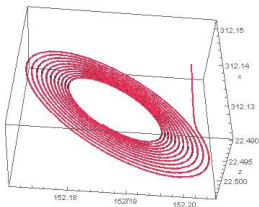
Y punto...



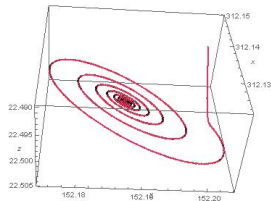
$$\tau = 0,015 < \tau_c$$



$$\tau = 0,0274023 \approx \tau_c$$



$$\tau = 0,03 > \tau_c$$



$$\tau = 0,05 > \tau_c$$

Ahora, algo de Teoría de Grado

Consideremos el modelo glucolítico reescrito de esta forma:

$$LX = NX \quad (6)$$

◀ 1

Bajo estas condiciones

- 1 $f_i : \mathbb{R}_{>0} \times \mathbb{R}_{>0} \rightarrow (0; \mathcal{F}_i)$, $i = 1, 2$ son continuas y crecientes en su primera componente.
- 2 $\lim_{x \rightarrow +\infty} f_1(x, y) = \mathcal{F}_1 < +\infty$, $\lim_{y \rightarrow +\infty} f_2(y, z) = \mathcal{F}_2$,
- 3 $G, K_s : [0, +\infty) \rightarrow (0, +\infty)$ son derivables, periódicas y acotadas.
- 4 $f_1(0, y) = 0 \ \forall \ y > 0$ y $f_2(0, z) = 0 \ \forall \ z > 0$.
- 5 $\text{Im}g(v) \subset (0; E_1 \mathcal{F}_1)$ y $q_2 E_1 \mathcal{F}_1 < E_2 \mathcal{F}_2$

Las soluciones son acotadas

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Bajo las condiciones anteriores se puede probar que existen cotas para las soluciones que buscamos

$$x, y, z \in C_T = \{p : \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R} \mid p \in C^1 : p(t+T) = p(t)\}$$

$$0 < x_* < x(t) < x^*,$$

$$0 < y_* < y(t) < y^*, \quad \forall t > 0 \quad (7)$$

$$0 < z_* < z(t) < z^*$$

Las soluciones son acotadas

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Bajo las condiciones anteriores se puede probar que existen cotas para las soluciones que buscamos

$$x, y, z \in C_T = \{p : \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R} \mid p \in C^1 : p(t+T) = p(t)\}$$

$$0 < x_* < x(t) < x^*,$$

$$0 < y_* < y(t) < y^*, \quad \forall t > 0 \quad (7)$$

$$0 < z_* < z(t) < z^*$$

Ahora definimos el conjunto:

$$\mathcal{Q} = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 : x_* \leq x \leq x^*, y_* \leq y \leq y^*, z_* \leq z \leq z^*\}$$

Teorema de Continuación

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Sea $\Omega = \{(x, y, z) \in C_T : (x(t), y(t), z(t)) \in Q \forall t > 0\}$ abierto y acotado tal que:

- a) El sistema (1) no tiene soluciones en $\partial\Omega \quad \forall \quad 0 < \lambda \leq 1$
- b) $\phi(u) \neq 0$, para $u \in \partial\Omega \cap \mathbb{R}^3$
- c) $\deg(\phi, \Omega \cap \mathbb{R}^3, 0) \neq 0$

Entonces (1) tiene al menos una solución en Ω

La homotopías

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Primero consideramos la homotopía $\phi : C_T^3 \longrightarrow \mathbb{R}^3$ dada por

$$\phi(X) = \overline{NX} = \frac{1}{T} \int_0^T NX(t) dt$$

Se puede ver que cada componente de $\phi(x, y, z)$ cambia de signo sobre las caras de $\mathcal{Q}$

Conclusión

Estabilización de trayectorias caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de Decroly-Goldbeter

Aplicación de un control

Estabilización de trayectorias

Algunos gráficos

Grado de Brouwer

Bibliografía

Y punto...

Consideramos ahora una segunda homotopía $h : \overline{Q} \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^3$

$$h(u, \lambda) = (1 - \lambda)(q - u) + \lambda\phi(u)$$

para verificar que las componentes de $\phi|_Q$ se anulan en el mismo punto. Consideremos el centro de Q :

$$q = \left(\frac{x^* + x_*}{2}, \frac{y^* + y_*}{2}, \frac{z^* + z_*}{2} \right)$$

Se observa que $h|_{\partial Q} \neq 0$, por lo tanto, por la Teoría de Grado de Brouwer se tiene que:

$$\deg_B(\phi, Q, 0) = (-1)^3 = -1 \neq 0 \quad \square$$

- 1 OLIVIER DECROLY, ALBERT GOLDBETER, *Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 6917-6921, 1982.
- 2 KESTUTIS PYRAGAS, *Continuous control of chaos by self-controlling feedback*, Physics Letters A, Elsevier Science Publishers, 421-428, 1992.
- 3 LI YUE XIAN, DING DA FU, XU JING-HUA, *Chaos and other temporal self-organization patterns in coupled enzyme catalysed systems*, Commun. in Theor. Phys. (Beijing, China), Vol 3, No 5, 628-638, 1984.
- 4 A. FOURATI, M. FEKI, N. DERBEL, *Stabilizing the unstable periodic orbits of a chaotic system using model independent adaptive time-delayed controller*, Nonlinear Dynamics 62, Edit Springer, 687-704, 2010.
- 5 L. IDELS, P. AMSTER, *Existence theorems for some abstract nonlinear non-autonomous systems with delays*, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat. 19 (2014) 2974–2982.

Líneas de trabajo futuras

Estabilización de
trayectorias
caóticas

Carlos Alliera

La Glucólisis

El modelo de
Decroly-
Goldbeter

Aplicación de un
control

Estabilización de
trayectorias
Algunos gráficos

Grado de
Brouwer

Bibliografía

Y punto...

- 1 Estudio de modelos más generales.
- 2 Analizar como afectan las cantidades enzimáticas las fases intermedias y el producto final.
- 3 Vincular el resultado matemático con pruebas de laboratorio.
- 4 ¿Resultado numérico?